KANKER OVARIUM EPITELIAL - POGI - HOGI

Pendahuluan	## 1.1 Latar Belakang Di Indonesia, tahun 2022 kanker ovarium menempati posisi keganasan terbanyak ketiga pada perempuan setelah kanker serviks dengan 15.130 kasus baru dan 9.673 kasus kematian. Kanker ovarium dapat terjadi pada semua usia. Germ cell tumor merupakan kasus yang paling banyak ditemukan pada perempuan berusia kurang dari 20 tahun, sedangkan kanker ovarium tipe epitelial (EOC) terutama terjadi pada perempuan yang berusia lebih dari 50 tahun, dengan angka median kejadian 63 tahun. Kanker ovarium memiliki rasio keganasan yang tertinggi dibandingkan dengan kasus keganasan ginekologi yang lain. Hal ini dikarenakan lebih dari dua pertiga pasien terdiagnosis pada stadium lanjut. Ketika terbatas pada ovarium (stadium I), kanker ovarium dapat disembuhkan pada 90% perempuan dengan pembedahan dan kemoterapi yang tersedia saat ini. Bahkan ketika penyakit telah menyebar ke panggul (stadium II), kelangsungan hidup 5 tahun dapat melebihi 70%. Setelah kanker menyebar ke seluruh rongga perut (stadium III) atau di luar rongga perut dan/atau ke dalam parenkim hati (stadium IV), tingkat kesembuhan turun menjadi 20% atau kurang. **1.2. Permasalahan** Kanker ovarium memerlukan penanganan multimodalitas, hal yang tidak jauh berbeda dengan berbagai kanker lainnya. Namun, saat ini belum terdapat keseragaman secara nasional mengenai pendekatan terapi. Selain adanya kesenjangan dalam hal fasilitas skrining dan terapi dari berbagai daerah di Indonesia, hal ini juga terjadi karena belum adanya panduan tatalaksana kanker ovarium yang aplikatif dan dapat digunakan secara merata di seluruh Indonesia.
Metodologi	Guideline ini disusun melalui: 1. **Penelurusan dan Telaah Kritis Kepustakaan** menerapkan prinsip-prinsip kedokteran berbasis bukti (evidence-based medicine) dengan dasar **Buku Panduan Tatalaksana Kanker Ovarium Tipe Epitelial HOGI Revisi 2024** sebagai rujukan utama nasional Rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan **Level of Evidence dan Grade of Recommendation** sebagaimana tercantum dalam panduan HOGI 2024 .

Penilaian Klinis	**1. DEFINISI** Kanker ovarium tipe epitelial (Epithelial Ovarian Cancer / EOC) merupakan proses keganasan primer yang berasal dari sel-sel epitel permukaan luar ovarium, tuba falopi, atau peritoneum. Kanker ovarium tipe epitelial bersifat klonal, berawal dari satu sel abnormal yang mengalami transformasi ganas akibat akumulasi perubahan genetik. EOC merupakan tipe terbanyak dari seluruh keganasan ovarium, yaitu mencapai sekitar 90% kasus. **2. KLASIFIKASI** **2.1. Klasifikasi Histopatologi (WHO)** Berdasarkan kriteria World Health Organization (WHO), tumor epitelial ovarium diklasifikasikan menjadi: 1. Serous adenocarcinoma 2. Mucinous adenocarcinoma 3. Endometrioid adenocarcinoma 4. Clear cell adenocarcinoma 5. Undifferentiated carcinoma 6. Mixed-epithelial tumor 7. Malignant Brenner tumor 8. Transitional cell carcinoma (non-Brenner type) 9. Epithelial-stromal (adenosarcoma, carcinosarcoma) **2.2. Klasifikasi Berdasarkan Tipe Biologis & Patogenesis** Kanker ovarium epitelial dibagi menjadi dua kategori utama: ● **Tipe 1:** Meliputi Low-Grade Serous, Endometrioid, Clear Cell, dan Musinosa. Tipe ini umumnya tumbuh lambat, sering terdiagnosis pada stadium awal, dan memiliki hubungan dekat dengan tumor borderline atau endometriosis. ● **Tipe 2:** Meliputi High-Grade Serous Carcinoma (HGSOC), Undifferentiated Carcinoma, dan Carcinosarcoma. Tipe ini mencakup $\approx 75\%$ dari seluruh kasus EOC, bersifat sangat agresif, umumnya memiliki mutasi gen TP53 atau varian BRCA1/2, serta prognosis yang lebih buruk.

2.3. Penentuan Stadium Kanker Ovarium (FIGO 2014)

Penentuan stadium berbasis pembedahan (surgical staging):

- **Stadium I:** Tumor terbatas pada ovarium atau tuba falopi.
  - **IA:** Tumor terbatas pada 1 ovarium/tuba falopi, kapsul intak, tidak ada tumor di permukaan, sitologi asites/bilasan negatif.
  - **IB:** Tumor pada kedua ovarium/tuba falopi, kapsul intak, tidak ada tumor di permukaan, sitologi negatif.
  - **IC:** Tumor pada 1 atau 2 ovarium/tuba falopi dengan: IC1 (surgical spill/pecah intraoperatif), IC2 (kapsul pecah pra-operasi/tumor di permukaan), atau IC3 (sel ganas pada asites/bilasan peritoneum).
- **Stadium II:** Perluasan ke panggul (di bawah pelvic brim) atau kanker peritoneum primer.
  - **IIA:** Perluasan/metastasis ke uterus, tuba, dan/atau ovarium.
  - **IIB:** Perluasan ke jaringan pelvis intraperitoneal lainnya.
- **Stadium III:** Tumor mengenai 1/kedua ovarium/tuba falopi dengan metastasis peritoneum yang terbukti secara sitologi/histologi di luar pelvis dan/or Kelenjar Getah Bening (KGB) retroperitoneal.
  - **IIIA1:** Metastasis KGB retroperitoneal positif saja (IIIA1i: ≤ 10 mm; IIIA1ii: >10 mm).
  - **IIIA2:** Keterlibatan peritoneal ekstra-pelvis mikroskopik ± KGB retroperitoneal positif.
  - **IIIB:** Metastasis peritoneal makroskopik ekstra-pelvis ≤ 2 cm.
  - **IIIC:** Metastasis peritoneal makroskopik ekstra-pelvis >2 cm (termasuk kapsul hepar/limpa).
- **Stadium IV:** Metastasis jauh ekstra-peritoneal.
  - **IVA:** Efusi pleura dengan sitologi positif.
  - **IVB:** Metastasis parenkim organ (hepar, paru) atau KGB ekstra-abdominal (termasuk KGB inguinal).

	3. FAKTOR RISIKO DAN STRATEGI PENCEGAHAN **3.1. Faktor Risiko Utama** 1. **Usia:** Insiden meningkat seiring bertambahnya usia, terutama >50 tahun (median 63 tahun). 2. PDF 3. **Faktor Genetik & Herediter:** Mutasi gen BRCA1 atau BRCA2, serta Sindrom Lynch (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer / HNPCC). 4. **Faktor Reproduksi & Hormonal:** Menarche dini (<12 tahun), menopause terlambat (>52 tahun), serta nuliparitas. 5. **Kondisi Medis Lingkungan:** Endometriosis (berkaitan dengan subtipe clear cell dan endometrioid), pemaparan asbes, serta riwayat radiasi pelvis. 6. **Faktor Lain (Kontroversial/Masih Diteliti):** Terapi pengganti hormon pasca-menopause, obesitas, merokok (khusus subtipe musinosa), serta riwayat infertilitas. **3.2. Faktor Protektif (Penurun Risiko)** 1. Salpingo-Oovorektomi Bilateral (BSO) / Salpingektomi. 2. Penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang ($>5-10$ tahun menurunkan risiko hingga $>50\%$). 3. Paritas/multiparitas (setiap kehamilan menurunkan risiko $\approx 8\%$) dan menyusui. 4. Ligasi tuba dan histerektomi. **3.3 Strategi Pencegahan** 1. **Deteksi Dini pada Populasi Umum** 2. **Detekti Dini pada Populasi Risiko Tinggi** 3. **Deteksi Dini pada Populasi Bergejala**
Patofisiologi	
Rekomendasi Klinis	**DIAGNOSIS** **1. Pemeriksaan Fisik**

	● **Pemeriksaan Umum:** Penilaian status performa (skor ECOG / Karnofsky), pemeriksaan tanda vital, serta palpasi KGB supraklavikula, aksila, dan inguinal. ● **Pemeriksaan Abdomen & Pelvis:** Penilaian massa abdomen (ukuran, konsistensi, mobilitas), tanda asites, serta pemeriksaan vaginal/rectovaginal (Rectovaginal Examination / RVE). **2. Pemeriksaan Penunjang** 1. **Laboratorium & Penanda Tumor (Tumor Markers):** ● Pemeriksaan darah rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, profil hemostasis. ● Marker utama: **CA-125** dan **HE4**. ● Marker tambahan (sesuai indikasi): CEA, CA 19-9, AFP, β-hCG, LDH, Inhibin, AMH. 2. **Pencitraan (Imaging):** ● **Ultrasonografi (USG):** USG Transvaginal (TVS) / Transrektal (TRS) / Transabdominal (TAS) dengan Color Doppler sebagai modalitas lini pertama. ● **CT-Scan / MRI Abdomen-Pelvis dengan Kontras:** Untuk penentuan ekstensivitas penyakit dan evaluasi metastasis. ● **Foto Toraks / CT Toraks:** Evaluasi keterlibatan organ dada atau efusi pleura. ● **PET-CT Scan:** Sesuai indikasi khusus. 3. **Pemeriksaan Stratifikasi Risiko Keganasan:** ● **Risk of Malignancy Index (RMI):** Diukur berdasarkan rumus $RMI = U \times M \times \text{CA-125}$. Nilai $RMI \geq 200$ mengindikasikan risiko tinggi keganasan. ● **IOTA ADNEX Model / Simple Rules:** Penilaian karakteristik sonografik massa adneksa. ● **ROMA Score:** Kombinasi kadar HE4 dan CA-125. 4. **Patologi Anatomi & Pemeriksaan Molekuler:** ● Standar baku emas diagnosis melalui pemeriksaan histopatologi dari spesimen jaringan pembedahan. ● Potong beku (Frozen Section) intraoperatif.

- **Pemeriksaan Genetik/Molekuler:** Pemeriksaan mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 (germline/somatik) dianjurkan pada seluruh penderita kanker ovarium epitelial non-musinosa.

TATALAKSANA

1. Tatalaksana Pembedahan

1. **Stadium Awal (Stadium I–II):**
   - **Prosedur Baku:** Laparotomi insisi mediana untuk melakukan Complete Surgical Staging, meliputi Histerektomi Total dan Salpingo-Oovorektomi Bilateral (HT-SOB), omentektomi infrakolika, sitologi bilasan peritoneum, diseksi KGB pelvis dan para-aorta, serta biopsi peritoneal.
   - **Fertility Preservation:** Prosedur pembedahan konservatif (Unilateral Salpingo-Oophorectomy / USO) dapat dipertimbangkan pada pasien usia muda/premenopause dengan stadium IA/IC subtipe epitelial tertentu yang masih menginginkan fungsi reproduksi.
2. **Stadium Lanjut (Stadium III–IV):**
   - **Primary Debulking Surgery (PDS):** Operasi sitoreduksi primer dengan target pencapaian complete cytoreduction (tidak ada sisa/residu tumor makroskopis).
   - Sitoreduksi dikategorikan menjadi: Complete (residu 0 mm), Optimal (residu <1 cm), dan Suboptimal (residu ≥ 1 cm).
3. **Kemoterapi Neoadjuvan (NACT) & Interval Debulking Surgery (IDS):**
   - Diberikan pada pasien yang bukan kandidat bedah primer yang ideal atau bila kemungkinan pencapaian sitoreduksi optimal sangat rendah. Diberikan NACT 3 siklus diikuti IDS.

2. Kemoterapi Sistemik

- Regimen standar berbasis **Platinum** dan **Taxane** (contoh: Kombinasi Carboplatin + Paclitaxel intravena setiap 3 minggu sebanyak 6 siklus).

	3. Terapi Pemeliharaan (Maintenance Therapy) ● Pemberian terapi target berupa **Inhibitor PARP** (seperti Olaparib/Niraparib) atau **Anti-VEGF** (Bevacizumab) diindikasikan pada pasien stadium lanjut yang berespons terhadap kemoterapi berbasis platinum, terutama yang memiliki mutasi gen BRCA1/2 atau defisiensi rekombinasi homolog (Homologous Recombination Deficiency / HRD).
Kesimpulan	
Daftar Pustaka	**REFERENSI** 1. Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI). Panduan Tata Laksana Kanker Ginekologi: Kanker Ovarium Tipe Epitelial. Jakarta: HOGI; 2024. 2. Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 3. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. Clinical Gynecologic Oncology. 9th ed. Elsevier; 2017. 4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2024. Fort Washington: NCCN; 2024. 5. European Society of Gynecological Oncology. ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(7):1534-1542. 6. World Cancer Research Fund International. Ovarian Cancer Statistics [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/ovarian-cancer-statistics 7. Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. Obstet Gynecol. 2018;131(5):909-927. 8. Chien J, Poole EM. Ovarian Cancer Prevention, Screening, and Early Detection: Report From the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. Int J Gynecol Cancer.

2017;27:S20-S22.
9. Bast RC Jr, Lu Z, Han CY, Lu KH, Anderson KS, Drescher CW, et al. Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(12):2504-2512.
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274-1284.